Separat-Abdruck aus dem Anzeiger
der Akademie der Wissenschaften in Krakau. Mai u. Juni 1898.

ZUR FRAGE DER HERKUNFT DES PIGMENTES IN MELANOTISCHEN NEUBILDUNGEN.

KÜNSTLICHE KRYSTALLISATION DES HÄMATOIDINS IN DER ZELLE DES MELANOSARCOMS.

VON

T. BROWICZ.



KRAKAU.
UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI.
1898.



Separat-Abdruck aus dem Anzeiger
der Akademie der Wissenschaften in Krakau. Mai u. Juni 1898.

ZUR FRAGE
DER HERKUNFT DES PIGMENTES
IN MELANOTISCHEN NEUBILDUNGEN.

KÜNSTLICHE KRYSTALLISATION
DES HÄMATOIDINS
IN
DER ZELLE DES MELANOSARCOMS.

VON

T. BROWICZ.



KRAKAU.
UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI.
1898.



Separat-Abdruck aus dem Anzeiger
der Akademie der Wissenschaften in Krakau. Mai 1898.

33. — T. Browicz. **W sprawie pochodzenia melaninu w nowotworach barwikowych.** ***(Zur Frage der Herkunft des Pigmentes in melanotischen Neubildungen,*** mit 1. Tafel).

Wird das Pigment in den Zellen melanotischer Neubildungen aus dem Blutfarbstoff gebildet oder entsteht es durch eine metabolische Thätigkeit der Zellen, aus dem Zelleiweiss?

Diese beiden Auffassungen stehen einander gegenüber. Die erste Auffassung gründet sich hauptsächtlich auf die Form des Pigmentes sowie auf die Vertheilung, die vielfach derartig ist, dass nur dicht um die dünnwandigen Gefässe herumliegende Geschwulstzellen Pigment enthalten, während die weiter liegenden völlig unpigmentiert sind. Die zweite Auffassung stützt sich auf die chemischen Untersuchungen des Farbstoffes, welche keine Übereinstimmung mit dem Blutfarbstoff ergaben und vor allem starken Schwefelgehalt des Melanins aufgewiesen haben sowie auf den in der überwiegenden Anzahl der Fälle negativen Ausfall der Eisenreaction in mikroskopischen Schnitten der melanotischen Tumoren.

Das Fehlschlagen der Eisenreaction schliesst jedoch den hämatogenen Ursprung des Melanins nicht aus. Bekanntlich kennen wir ja eine Reihe von Pigmenten zweifellos hämatogenen Ursprungs, in denen keine positive mikrochemische Eisenreaction nachgewiesen werden kann, wie das Bilirubin, Hämatoidin, das melanämische Pigment. In einem und demselben Blutherd finden wir, je nach dem Alter desselben verschiedenartiges Pigment, welches widerspruchlos hämatogenen Ursprungs ist; das eine Pigment gibt die Eisenreaction, das andere nicht.

Was den in manchen Fällen chemisch nachgewiesenen hohen Schwefelgehalt anbelangt, so glaube ich, dass die folgende Untersuchungsreihe, welche ich an einem Melanom vorzunehmen Gelegenheit hatte, die Quelle des hohen Schwefelgehaltes anzudeuten geeignet ist und entschieden zu Gunsten der Auffassung der hämatogenen Herkunft des sogenannten Melanins spricht.

Es handelte sich um ein faustgrosses Melanosarcom, das zufällig bei Gelegenheit der Eröffnung einer ausgedehnten Phlegmone der seitlichen Bauchdecken aufgedeckt und entfernt worden ist. Dasselbe war mit dem unteren Ende der linken Niere fest verwachsen, so dass ein Theil der Niere abgeschnitten werden musste. Die Lage dieses paranephritischen Melanosarcoms lässt vermuthen, dass dasselbe aus einer accessorischen Nebenniere hervorgegangen sein möge. Dasselbe bot das Bild eines typischen, alveolären, stark vascularisierten Melanosarcoms dar, und enthielt keinen einheitlichen Pigmentgehalt, wie es die beigefügten Abbildungen aufweisen. Härtung in 2% Formalin, Gefrierschnitte. Reichert Apochr. Oc. 4, 8. Imm. 2.

An ungefärbten mikroskopischen Präparaten finden sich in den Alveolarseptis (Fig. 1.) in welchen dünnwandige Blutgefässe zahlreich vorhanden waren, hauptsächlich Zellen, die goldgelbe verschiedengrosse Kugeln enthalten, welche manchmal die Zelle derart vollfüllen, dass der Kern fast unsichtbar wird, ausserdem auch solche pigmenthaltige Zellen wie in den Alveolarräumen. In den Alveolarräumen fanden sich neben

diffus braun gefärbten und tiefbraune bis schwarze Kügelchen enthaltenden Zellen solche, welche im Cytoplasma kleine zerstreut liegende braune und schwarze scharfcontourierte, runde Körner enthielten, so wie zahlreiche Zellen, welche in scharfcontourierten Vacuolen braunes, nadelförmig krystallinisches Pigment aufweisen. Neben diesen, die Hauptmasse der intraalveolären pigmenthaltigen Zellen darstellenden Zellen fanden sich auch vereinzelte, welche ebensolche goldgelbe Kugeln enthalten wie die Zellen in den Alveolarsepta.

Die Untersuchung einzelner Zellen sowohl der Alveolarsepta als auch der Alveolarräume an Stellen fern von irgendwelchen Blutextravasaten im Sarcomgewebe bei stärkerer Vergrösserung wies folgende Einzelheiten dar. Fig. 2. Eine Zelle des Alveolarraumes, welche in einer scharfumgrenzten Vacuole drei Schatten von Erythrocyten enthält. Der mögliche Gehalt von Erythrocyten in verchiedenartigen Zellen in normalen als auch pathologischen Zuständen der Gewebe ist zwar allbekannt, ist jedoch in dem Falle wie die nachfolgenden Abbildungen darthun, mit der Pigmentbildung in evidentem Zusammenhang. Auf der Abbildung Fig. 3. sehen wir neben einer zwei Schatten von Erythrocyten enthaltenden Vacuole drei verschiedengrosse scharfcontourierte homogene Pigmentablagerungen, während an der Fig. 4. im Cytoplasma mehrere braunes, nadelförmig krystallinisches Pigment enthaltende Vacuolen [1]) sich vorfinden. In einer der Vacuolen erscheinen die Krystalle wie zusammengeschweisst und es fängt gleichsam die Bildung einer homogenen Pigmentmasse an.

[1]) Die scharfcontourierten amorphes und krystallinisches Pigment enthaltenden Vacuolen, welche rings um den Kern der Zellen gelegen sind, stimmen mit dem gleichnamigen Befunde in den Leberzellen überein. Dies würde auf eine Aenlichkeit des Baues der Bindegewebszelle, aus der die Sarcomzelle hervorgeht, mit der Leberzelle hinweisen, nämlich auf die mögliche Anwesenheit von Secretionskanälchen im Cytoplasma.

Dieses Bild entspricht vollkommen dem Bilde, welches ich im vergangenem Jahre[1]) in der Leberzelle der Muskatnussleber beschrieben habe und welches ich in manchen Lebern Neugeborner ganz in derselben Form in den Leberzellen vorgefunden habe[2]). Diese braunen, nadelförmigen Krystalle, welche sich in zwei verschiedenartigen wenn auch naheliegenden Zuständen der Leberzelle aufweisen lassen, deute ich als ein krystallisationsfähiges Derivat des Hämoglobins, welches obendrein erwähnt, keine mikrochemische Eisenreaction aufweist.

Der ganz gleichartige Befund dieser Krystalle in zwei verschiedenartigen und in verschiedenen Zuständen befindlichen Zellen, in der Leberzelle und in den Zellen des Melanosarcoms lässt wohl zusammen gehalten mit dem Bilde Fig. 2 und 3 keinen Zweifel auftauchen, dass dieses der mikrochemischen Reaction nach eisenfreie Pigment hämatogenen Ursprungs ist. Einen weiteren Beweis hiefür liefert folgender Umstand.

Auf der Abbildung Fig. 7. sehen wir innerhalb der goldgelben Kugeln, welche fast ausschliesslich in den Zellen der Alveolarsepta vorkommen, schwarze, feine, vereinzelte und conglobierte Körner, welche in manchen Zellen in grosser Anzahl vorfindlich sind und welche für eine weitere und definitive Umwandlung des goldgelben, diffusen Pigmentes in Melanin sprechen.

In den ungefärbten mikroskopischen Schnitten erscheinen die im Cytoplasma vorfindlichen verschiedengrossen Kugeln

[1]) Vide: Anzeiger der Akademie der Wissenschaften aus den Monaten März und April 1897. Mittheilungen unter dem Titel: „Intracelluläre Gallengänge, ihr Verhältniss zu den Kupfferschen Secretionsvacuolen und gewissen Formen pathologischer Vacuolisation der Leberzellen“ und „Über Befunde im Kerne der Leberzellen, welche für die secretorische Function des Kernes sprechen“. Fig. 6, 7, 9 und Fig. 6, 7, 10.

[2]) Vide: Anzeiger der Akademie der Wissenschaften in Krakau aus dem Monate April 1898. Mittheilung unter dem Titel: „Über Krystallisationsphänomene in der Leberzelle“.

goldgelb. Die bei der Färbung mikroskopischer Schnitte angewendeten Farbstoffe ändern jedoch die Farbe dieser Kugeln.

Auf der Abbildung Fig. 8. sehen wir die Farbe dieser Kugeln an mittelst van Giesons Methode gefärbten Präparaten geändert, was noch deutlicher auftritt an Präparaten, welche mit Hämatoxylin oder Hämatoxylin und Eosin gefärbt sind. (Fig. 9). Dies deutet darauf hin, das ausser dem diffusen goldgelben Pigment eine eiweissartige Substanz in diesen Kugeln enthalten ist. Und in der That liefert hiefür den Beweis die Behandlung ungefärbter mikroskopischer Schnitte, an welchen die Kugeln goldgelb erscheinen, mit zB. 25% Salzsäure. Diese Kugeln werden durch die Salzsäure entfärbt, das diffuse Pigment gelöst und es erscheinen die Kugeln als hyaline Einlagerungen, deren optische Eigenschaften dem, was man überhaupt Hyalin nennt, völlig entsprechen. Die hyalinen Einlagerungen werden bei gewöhnlicher Temperatur weder durch Mineralsäuren noch Alkalien angegriffen, aufgelöst. Die Säuren und Alkalien greifen das braune bis braunschwarze in manchen goldgelben Kugeln der Alveolarsepta vorhandene (Fig. 7) körnige Pigment nicht an, dasselbe bleibt unverändert. Die in den Zellen der Alveolarräume in scharfbegrenzten Vacuolen vorfindlichen braunen nadelförmig krystallinischen Pigmentablagerungen werden undeutlicher, die Krystalle erscheinen wie verschwommen, die krystallinischen Pigmentablagerungen in homogenere zusammengeschweisst ohne ihre Farbe zu ändern. Bei der Färbung mit Hämatoxylin sieht es aus, als wenn auch manche dieser braunen Pigmentablagerungen dunkler gefärbt auftretten.

Die an manchen Stellen der Alveolarraume durch den Zerfall der Zellen freigewordenen Körner bestimmter Grösse, (z. B. an Fig. 5) nicht zu kleine, erscheinen bei Behandlung z. B. mit 5% Kalilauge gleichsam von einem hyalinen, feinen Saume eingefasst.

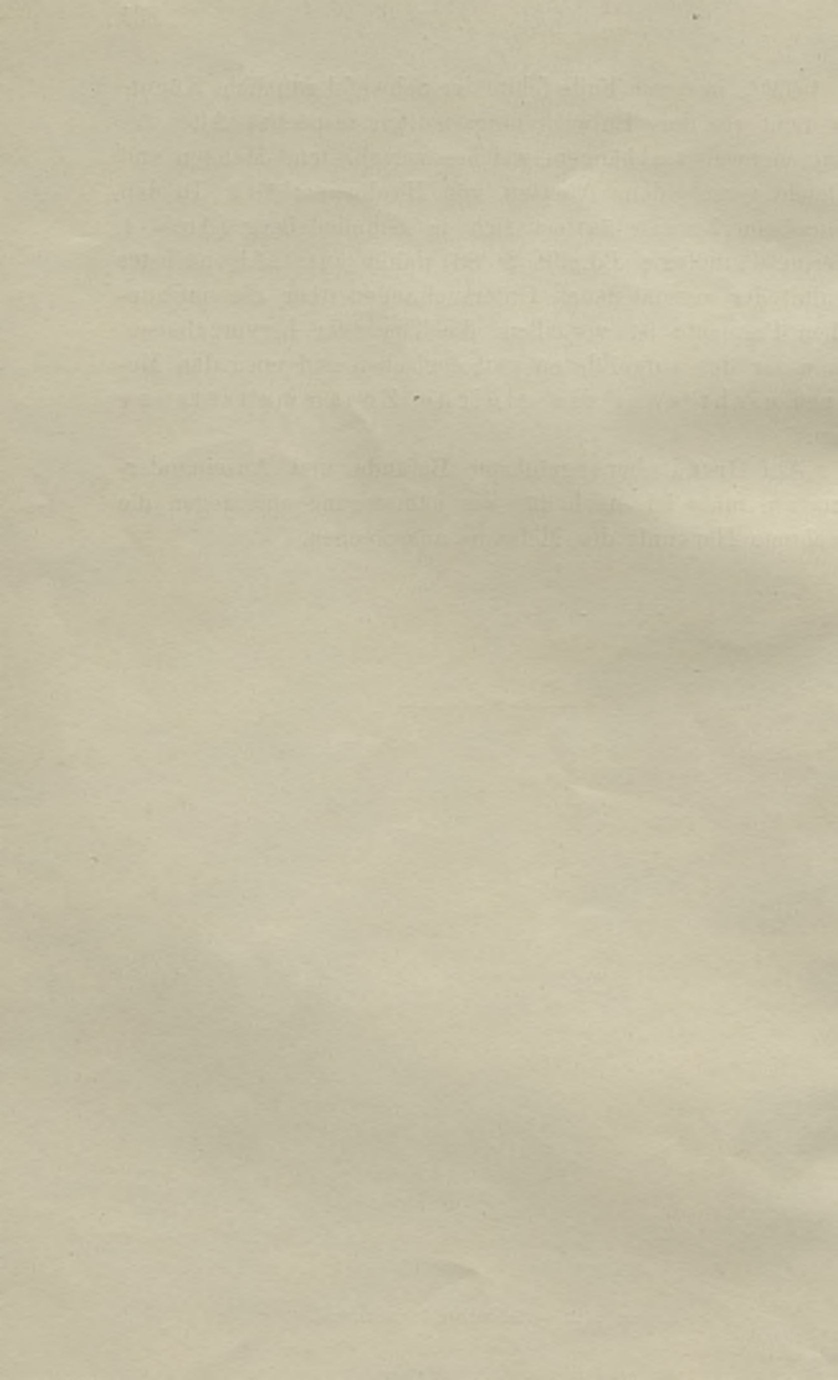
Diese Einzelheiten deuten darauf hin, dass das in dem Melanosarcom vorfindliche diffuse wie körnige Pigment nicht rein, sondern an eine hyaline Grundsubstanz gebunden ist.

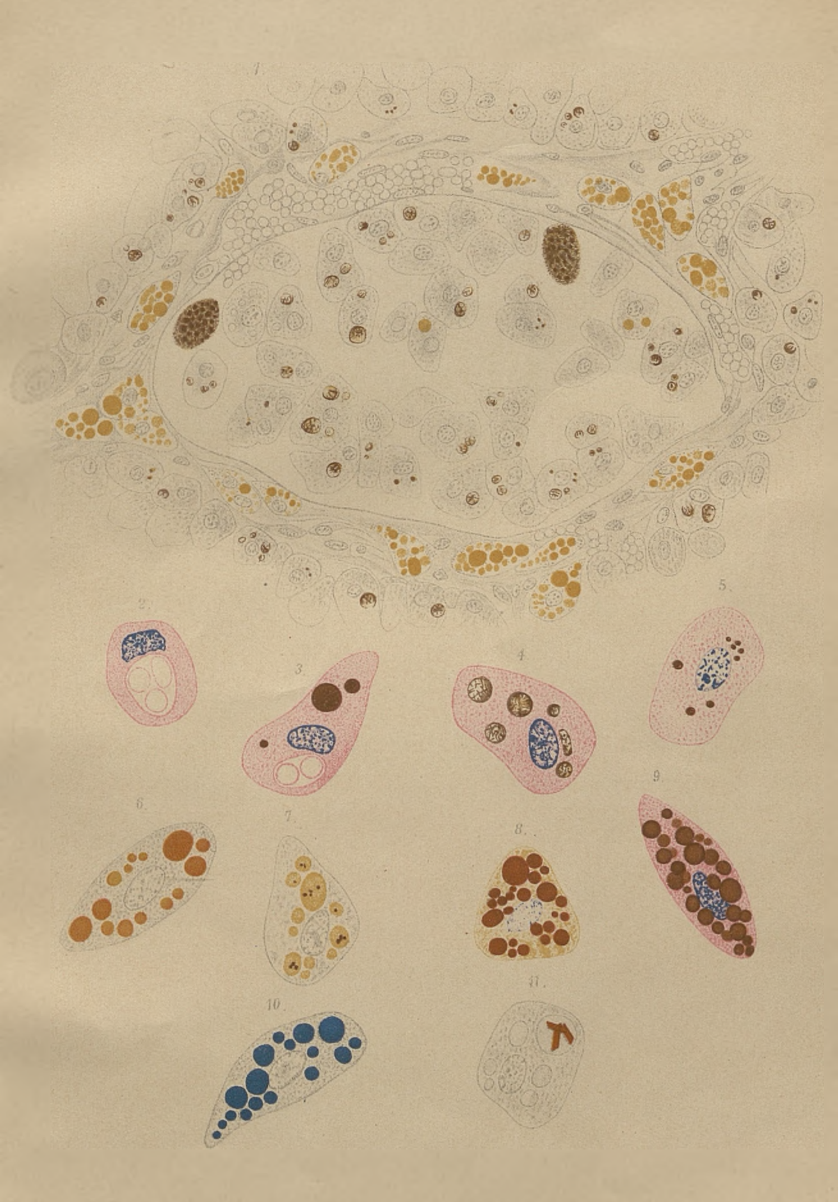
Es drängt sich unwillkürlich die nach dem vorhergehenden wohl begründete Frage auf, ob es gestattet ist die Ergebnisse chemischer Untersuchungen bezüglich der procentischen chemischen Zusammensetzung des Melanins, welches aus normalen melaninhaltigen Zellen und Geweben wie Chorioidea und Iris, Haut, Haaren gewonnen wird auch auf das aus pathologischen Geweben wie Melanosarcomen verschiedenartig abgetrennte Melanin zu übertragen und zu vergleichen und daraus den Schluss zu ziehen, dass das in den Körnern, Schollen, Kugeln, welche innerhalb der Zellen mitten in pathologischen Geweben liegen, vorfindliche Pigment nicht hämatogener sondern autochtoner Herkunft ist? Wir wissen ja, dass die Zellen in pathologischen Geweben besonders häufig der Neoplasmen wie Sarcome und Krebse verschiedene pathologische Secretions oder Degenerationsproducte liefern. Ich habe z. B. in vergangenem Jahre (vide: Przeglad lekarski Nr. 23 und Deutsche medizinische Wochenschrift Nr. 23, 1897) auf die Verschiedenartigkeit der intracellulären gallegefärbten Ablagerungen in pathologischen Zuständen der Leberzelle in Bezug auf Farbe und Aggregatzustand die Aufmerksamkeit gelenkt. Dies findet sich auch in dem vorliegenden Melanosarcom, deutlich auch an den mit Salzsäure behandelten Präparaten, wie dies oben hervorgehoben ist. Kann wirklich bei der Behandlung des Melanomgewebes mittelst Kalilauge, Salzsäure und künstlicher Eiweissverdauung auch diese hyaline Grundsubstanz, an welche das Pigment gebunden sein kann, mitentfernt und das Melanin in jedem Falle rein dargestellt werden? Rührt nicht der in manchen der bisher chemisch untersuchten Melaninen vorgefundene hohe procentische Schwefelgehalt von der vielleicht beigemengten hyalinen Substanz her? Nach Schmiedeberg enthält Hyalin (jedenfalls ein Collectivbegriff) Chondroitinschwefelsäure, welche viel Schwefel enthält. Die aus der hyalinen Grundsubstanz herrührenden Beimengungen könnten vielleicht den Umstand erklären, das der procentische Schwefelgehalt verschieden festgestellt wurde. Nencki fand bald einen sehr hohen Schwefelgehalt bis zu 11%, bald einen geringen von

nur 1·02%, in einem Falle fehlte der Schwefel gänzlich. Könnte dies nicht von dem Entwickelungsstadium respective Alter des Melanomgewebes abhängen, welches verschiedene Mengen und vielleicht verschiedene Abarten von Hyalin enthält? In den Schlussbemerkungen äussert sich ja Schmiedeberg (Arch. f. experim. Pathologie Bd. 39. S. 83) dahin aus: „Als nächstes Resultat der verschiedenen Untersuchungen über die melanotischen Pigmente ist vor allem die Thatsache hervorzuheben, dass unter den aufgeführten pathologischen und normalen Melaninen nicht zwei die gleiche Zusammensetzung haben“.

Auf Grund obenangeführter Befunde und Auseinandersetzungen muss ich mich für die hämatogene und gegen die autochtone Herkunft des Melanins aussprechen.

Krakau, 1898. — Universitäts-Buchdruckerei.





Kunstdruckerei v. Th. Bannwarth, Wien.



Separat-Abdruck aus dem Anzeiger
der Akademie der Wissenschaften in Krakau. Juni 1898.

37. — T. Browicz. **Sztuczna krystalizacya hematoidyny w komórce mięsaka barwikowego.** ***(Künstliche Krystallisation des Hämatoidins in der Zelle des Melanosarcoms)***[1].

In der Mittheilung unter dem Titel: „Zur Frage der Herkunft des Pigmentes in melanotischen Neubildungen“, Anzeiger der Akademie der Wissenschaften in Krakau aus dem Monate Mai 1898, in welcher ich mich auf Grund der daselbst angeführten Befunde für die hämatogene und gegen die autochtone Herkunft des Melanins ausgesprochen habe, lenkte ich die Aufmerksamkeit darauf, dass die goldgelben und röthlichgelben Kugeln verschiedener Grösse, welche hauptsächlich in den Zellen jener Alveolarsepta des Melanosarcoms vorfindlich waren (Fig. 6 auf der der Mittheilung beigefügten Tafel)[1]) unter dem Einflusse der Salzsäure (25%) entfärbt werden, und die hyaline Grundlage dieser Kugeln zum Vorschein gelangt. Diese Kugeln weisen, wie mich weitere Untersuchungen belehrt haben, eine exquisite mikrochemische Eisenreaction auf, (Fig. 10 daselbst), während das braune bis braunschwarze, körnige, homogene und krystallinische Pigment, welches fast ausschliesslich in den Zellen der Alveolarräume vorhanden war, keine mikrochemische Eisenreaction dargeboten hat. Bei Gelegenheit des Studiums über das Verhalten dieser unter dem Einflusse der Salzsäure sowie der Schwefelsäure und Salpetersäure zum Vorschein gelangenden hyalinen Grundsubstanz, an welche das diffuse und körnige Pigment gebunden war, bemerkte ich, dass an die Stelle des diffusen goldgelben und röthlichgelben eisenhaltigen Pigmentes, bei Zimmertemperatur ohne jede Erwärmung vor meinen Augen typische Krystallisation von Hämatoidin im Cytoplasma der Zellen und zwar innerhalb der hyalinen entfärbten Kugeln auftratt (Fig. 11 daselbst). Bisher, soviel mir bekannt ist, bildeten den hauptsächlichsten ja einzigen Ort, in welchem man seit Virchow der

[1]) Vorgelegt der Akademie den 16. Mai 1898.

Hämatoidinkrystalle ansichtig werden konnte, ältere, besonders grössere Blutextravasate, in welchen in den centralen Partieen derselben entfernter vom lebenden Gewebe Hämatoidinkrystalle aufgefunden werden. Das unter dem Einflusse der Salzsäure aus dem diffusen Pigment im Cytoplasma der Sarcomzelle auskrystallisierende Hämatoidin deutet demnach darauf hin, dass das Hämoglobin unter dem Einflusse der Zelle eine Veränderung erleidet, welche sich dadurch auszeichnet, dass das Eisen, welches im Hämoglobin enthalten und derart gebunden ist, dass es mikrochemisch nicht nachgewiesen werden kann, eine losere Verbindung eingeht, so dass es unter dem Einflusse der Salzsäure eine lösliche chemische Verbindung bildet und der eisenfreie Rest als Hämatoidin, das bekanntlich eisenfrei ist, auskrystallisieren kann. Hämatoidinkrystalle habe ich in dem besprochenen Melanom hauptsächlich in den Zellen der Alveolarsepta gefunden, welche fast ausschliesslich das diffuse goldgelbe und röthlichgelbe Pigment in den hyalinen Kugeln enthielten und welches nur in vereinzelten Zellen der Alveolarräume (Fig. 1 daselbst) vorfindlich war. Aber auch in diesen Zellen der Alveolarräume fanden sich manchmal in den durch Salzsäure entfärbten hyalinen Kugeln Hämatoidinkrystalle.

Diese künstliche Auskrystallisierung des Hämatoidins ist, glaube ich, in mehrfacher Hinsicht von Bedeutung und zwar:

1) dadurch, dass neben dem bisher bekannten und durch Virchow zuerst constatiertem Factum der Möglichkeit der natürlichen Krystallisation des Hämatoidins in älteren, grösseren Blutextravasaten fast ausschliesslich a u s s e r h a l b der Gewebszelle die Möglichkeit einer k ü n s t l i c h e n Auskrystallisierung i n n e r h a l b der Zelle dargethan ist;

2) dass die Möglichkeit einer künstlichen Auskrystallisierung des Hämatoidins innerhalb des Gewebszelle darauf hinweist, dass unter dem Einflusse der Zelle eine losere Verbindung des Eisens mit dem globulinen Theil der Hämoglobins entsteht und dass das Eisen durch die Thätigkeit der Zelle abgetrennt werden kann, und

3) bildet das angegebene Factum der möglichen künstlichen Auskrystallisierung des Hämatoidins innerhalb der Sarcomzelle eine weitere Stütze für die Auffassung der hämatogenen Herkunft des Melanins.

Krakau, 1896. — Universitäts-Buchdruckerei.






VERITAS
ABCD